

23. 6. 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

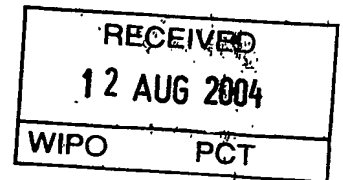
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 3月18日
Date of Application:

出願番号 特願2004-079061
Application Number:

[ST. 10/C]: [JP2004-079061]

出願人 住化ファインケム株式会社
Applicant(s):

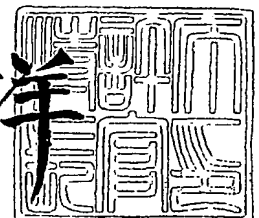


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 A6252
【提出日】 平成16年 3月18日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C 41/48
C07C 41/50

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会社
総合研究所内
【氏名】 池本 哲哉

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会社
総合研究所内
【氏名】 渡邊 要介

【特許出願人】
【識別番号】 592120519
【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】
【識別番号】 100080791
【弁理士】
【氏名又は名称】 高島 一
【電話番号】 06-6227-1156

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 006965
【納付金額】 21,000円

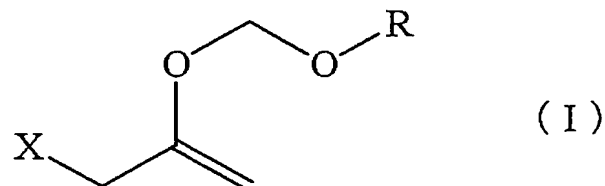
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9908856

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

以下の第一工程および第二工程を含むことを特徴とする、一般式 (I) :

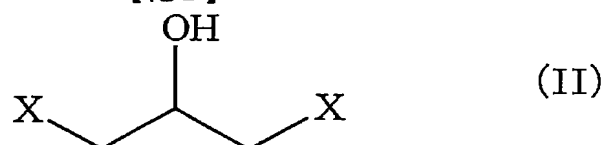
【化 1】



(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいベンジル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。) で表される化合物の製造方法;

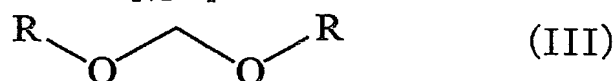
第一工程: 一般式 (II) :

【化 2】



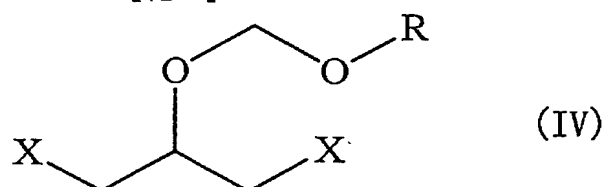
(式中、Xは前記と同義を示す。) で表される化合物と一般式 (III) :

【化 3】



(式中、Rは前記と同義を示す。) で表される化合物を反応させて、一般式 (IV) :

【化 4】



(式中、各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物を得て;

第二工程: 得られる一般式 (IV) で表される化合物を、塩基存在下反応させて、上記一般式 (I) で表される化合物を得る。

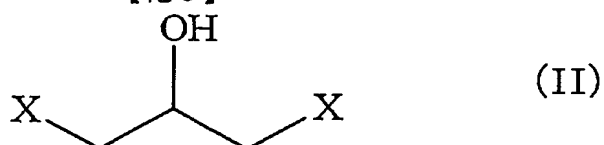
【請求項 2】

Rがメチルである、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

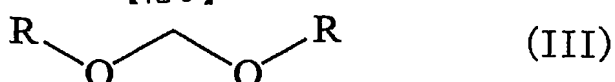
一般式 (II) :

【化 5】



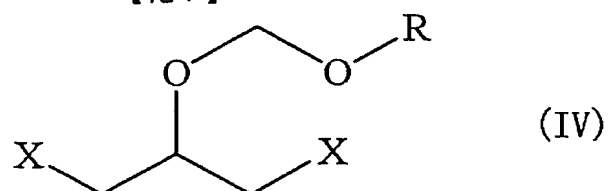
(式中、Xはハロゲン原子を示す。) で表される化合物と一般式 (III) :

【化 6】



(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいベンジル基を示す。)で表される化合物を反応させることを特徴とする、一般式 (IV) :

【化7】



(式中、各記号は前記と同義を示す。)で表される化合物の製造方法。

【請求項4】

Rがメチルである、請求項3記載の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】アセトニル化試薬の新規製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、アセトニル化試薬として有用な後掲の一般式 (I) で表される化合物の新規な製造方法に関する。

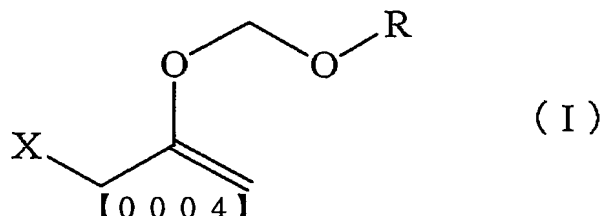
【背景技術】

【0002】

一般式 (I) :

【0003】

【化1】



(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいベンジル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。) で表される化合物 (以下、化合物 (I) ともいう。)、特にRがメチルであり、Xが塩素原子である化合物は岡原試薬と呼ばれ、医薬、農薬などを製造する際の有用なアセトニル化試薬であることが知られている (非特許文献1および2 参照)。

【0005】

化合物 (I) の製造方法としては、後掲の一般式 (IV) で表される化合物を脱ハロゲン化水素化する方法が知られている (非特許文献1 参照)。しかしながら、一般式 (IV) で表される化合物を製造するためには、毒性が強いアルコキシメチルハライドを使用する方法が知られているのみであり (非特許文献3 参照)、化合物 (I) を工業的に製造するにあたっては、除害設備が整った製造所で注意深く製造する必要があった。

【非特許文献1】「ジャーナルオブオルガニックケミストリー (Journal of Organic Chemistry)」, 1987年, 第52巻, p. 3192-3196

【非特許文献2】「ジャーナルオブオルガニックケミストリー (Journal of Organic Chemistry)」, 1986年, 第51巻, p. 5425-5427

【非特許文献3】「ブルティンオブザケミカルソサイアティーオブジャパン (Bulletin of the Chemical Society of Japan)」, 1987年, 第60巻, p. 397-398

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の解決しようとする課題は、アセトニル化試薬として有用な化合物 (I) を安全かつ簡便に製造できる方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

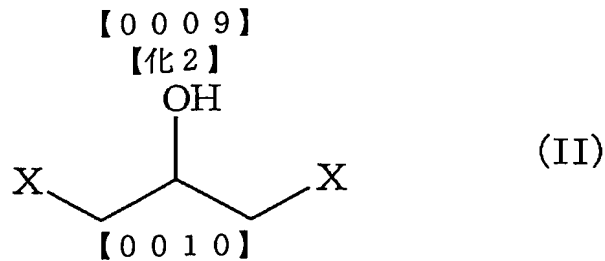
【0007】

本発明者等は、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、アルコキシメチルハライドに比べ遥かに毒性が低い試薬を用いることにより、安全かつ簡便に化合物 (I) を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

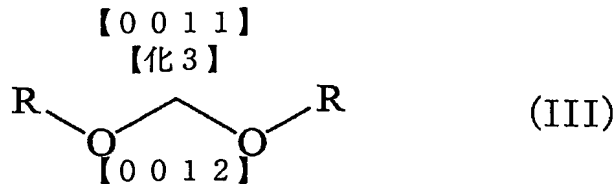
すなわち、本発明は以下のとおりである。

【0008】

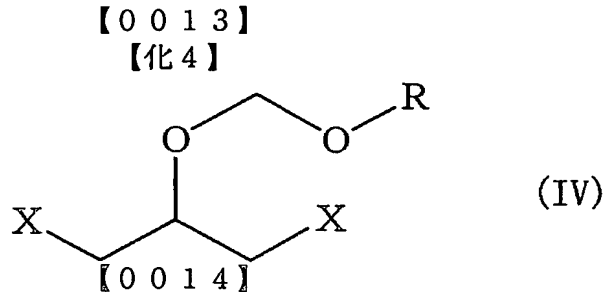
(1) 以下の第一工程および第二工程を含むことを特徴とする、化合物 (I) の製造方法 ;
第一工程 : 一般式 (II) :



(式中、Xはハロゲン原子を示す。)で表される化合物(以下、化合物(II)ともいう。)
)と一般式(III):



(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいベンジル基を示す。)で表される化合物(以下、化合物(III)ともいう。)を反応させて、一般式(IV):



(式中、各記号は前記と同義を示す。)で表される化合物(以下、化合物(IV)ともいう。)
)を得て;

第二工程: 得られる化合物(IV)を、塩基存在下反応させて、化合物(I)を得る。

(2) Rがメチルである、上記(1)記載の製造方法。

(3) 化合物(II)と化合物(III)を反応させることを特徴とする、化合物(IV)の製造方法。

(4) Rがメチルである、上記(3)記載の製造方法。

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、毒性が高く、取扱いに注意を要するアルコキシメチルハライドの代わりに毒性が低い化合物(III)を用い、化合物(II)と反応させることにより、化合物(I)を製造することができ、さらに化合物(IV)を塩基で処理して脱ハロゲン化水素化することにより、化合物(I)を製造することができる。

したがって、本発明はアセトニル化試薬として有用な化合物(I)を安全かつ簡便に製造できる方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

以下、本発明について詳細に説明する。

まず、本発明で用いられている記号の定義を説明する。

【0017】

Xで表されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくは塩素原子である。

【0018】

Rで示される「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、炭素数1~12、好ましくは炭素数1~3の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、例えばメ

チル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。

【0019】

当該アルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、該置換基としては、ハロゲン原子（上記と同じものが例示される。）、アルコキシ基（炭素数1～12、好ましくは炭素数1～3の直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ等）等が挙げられ、好ましくはメトキシまたはエトキシである。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3が好ましく、同一または異なってもよい。

【0020】

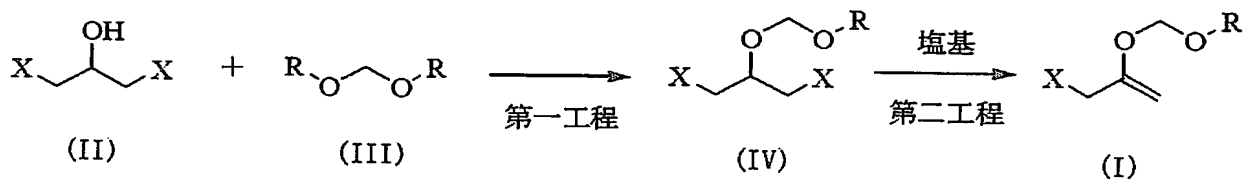
Rで示される「置換基を有していてもよいフェニル基」または「置換基を有していてもよいベンジル基」の置換基としては、上記アルキル基の置換基として例示されたものに加えて、アルキル基（上記で定義されたアルキル基と同様である。）が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3が好ましく、同一または異なってもよい。

【0021】

本発明は、下記スキームに示されるように、化合物(II)と化合物(III)を反応させる第一工程を含む化合物(IV)の製造方法；並びに第一工程と化合物(IV)を塩基存在下反応させる第二工程を含む化合物(I)の製造方法である。

【0022】

【化5】



【0023】

(式中、各記号は前記と同義を示す。)

【0024】

1. 第一工程

第一工程は、化合物(II)と化合物(III)を反応させて化合物(IV)を製造し得る条件であれば、如何なる反応条件であってもよいが、好ましくは、溶媒中または無溶媒で、化合物(II)および化合物(III)を、酸触媒の存在下反応させることにより行うことができる。

【0025】

第一工程で用いられる化合物(II)は、公知化合物であり、自体公知の方法で調製することができる。例えば、非特許文献3に記載されているようにエピハロヒドリンを対応するハロゲン化水素で開環することにより製造することができ、また市販品を用いることもできる。

【0026】

第一工程で用いられる化合物(III)は、公知化合物であり、自体公知の方法（例えば、実験化学講座（丸善）第4版、第20巻、p. 245-248に記載の方法）で調製することができ、また市販品を用いることもできる。

【0027】

化合物(III)の使用量は、化合物(II)に対し、好ましくは2当量～50当量、より好ましくは5当量～30当量である。化合物(III)の使用量がこの範囲より少ないと反応が十分進行せず、化合物(II)が残存しやすくなり、この範囲より多く使用しても使用

量に見合う効果が少なくなり、工業的に不利になりやすい。

【0028】

第一工程で使用する酸触媒としてはとくに限定はないが、例えば p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、塩酸、リン酸、過塩素酸、酸性イオン交換樹脂等が挙げられ、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸または硫酸が好ましい。

当該酸触媒の使用量は、化合物 (II) に対し、好ましくは 0.001 当量～1 当量、より好ましくは 0.01 当量～0.3 当量である。酸触媒の使用量がこの範囲より少ないと反応速度が遅くなる傾向があり、この範囲より多く使用しても使用量に見合う効果が少なくなり、工業的に不利になりやすい。

【0029】

第一工程においては、反応速度を促進させるために、さらに金属のハロゲン化物を添加してもよく、該金属のハロゲン化物としては、臭化リチウム、臭化ナトリウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛等が挙げられ、臭化リチウムが好ましい。金属のハロゲン化物の使用量は、化合物 (II) に対し、好ましくは 0.05 当量～10 当量、より好ましくは 0.5 当量～5 当量である。

【0030】

第一工程は、当該反応を阻害しない溶媒（例えば、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、クロロベンゼン、ヘキサン等の単独または混合溶媒）中で行ってもよいが、無溶媒で行うことが好ましい。溶媒を使用する場合、その使用量は化合物 (II) 1 kg に対し、好ましくは 1 L～30 L である。

【0031】

第一工程の反応温度は、通常は -20℃～120℃であるが、10℃～70℃が好ましい。反応時間は、通常 1～96 時間である。

【0032】

第一工程で得られる化合物 (IV) は、常法により単離、精製することができる。例えば、反応混合物を必要により炭酸水素ナトリウム水溶液等で中和した後、分液、乾燥、濃縮することにより、化合物 (IV) を単離することができ、さらに、減圧蒸留、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって精製することができるが、これに限定されるものではない。また、精製することなく、第二工程に供することもできる。

第一工程で得られる化合物 (IV) は化合物 (I) の中間体として有用であり、また、それ自身アセトニル化試薬として用いることも出来る（非特許文献 2 参照）。

【0033】

2. 第二工程

第二工程は、例えば、溶媒中または無溶媒で、化合物 (IV) を、塩基存在下反応させて、脱ハロゲン化水素化することにより行うことができる。

【0034】

第二工程で用いる塩基としては特に限定はなく、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、あるいはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノネ-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 等の有機塩基が挙げられ、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化セシウムが好ましい。該塩基の使用量は、化合物 (IV) に対し、好ましくは 0.9 当量～5 当量、より好ましくは 1 当量～2 当量である。塩基の使用量がこの範囲より少ないと反応が十分進行せず、化合物 (IV) が残存しやすくなり、この範囲より多く使用した場合、副反応が進行する虞がある。

【0035】

第二工程において無機塩基を使用する場合は、無機塩基を可溶化して反応を円滑に進行させるために、相間移動触媒を添加するのが好ましい。該相間移動触媒としては、硫酸水

素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムブロミド、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムヨード等が挙げられ、硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウムが好ましい。該相間移動触媒の使用量は、化合物(IV)に対し、好ましくは0.01当量~0.5当量、より好ましくは0.05当量~0.3当量である。相間移動触媒の使用量がこの範囲より少ないと反応が十分進行せず、化合物(IV)が残存しやすくなり、この範囲より多く使用しても使用量に見合う効果が少なくなり、工業的に不利になりやすい。

【0036】

第二工程は、当該反応を阻害しない溶媒（例えば、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、クロロベンゼン、ヘキサン等の単独または混合溶媒）中で行ってもよいが、無溶媒で行うことが好ましい。溶媒を使用する場合、その使用量は化合物(IV) 1 kg に対し、好ましくは1 L~30 Lである。

【0037】

第二工程の反応温度は、通常は0℃~150℃であるが、20℃~100℃が好ましい。反応時間は、通常0.1~12時間である。

【0038】

第二工程で得られる化合物(I)は、常法（例えば、第一工程と同様の方法）により単離、精製することができるが、非特許文献1に記載の方法により単離精製するのが好ましい。すなわち、反応混合物を減圧蒸留することにより化合物(I)を含有する留分を得て、これを必要により、溶媒（ジエチルエーテル等）に希釈、無水硫酸マグネシウム等で乾燥、濃縮することにより、化合物(I)を単離精製することができる。

【実施例】

【0039】

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0040】

実施例1：2-クロロ-1-(クロロメチル)エチルメトキシメチルエーテルの合成

1, 3-ジクロロ-2-プロパノール(10.0 g, 77.5 mmol)をジメトキシメタン(150 ml)に溶解し、臭化リチウム(20.2 g, 232.5 mmol)およびp-トルエンスルホン酸(1.33 g, 7.8 mmol)を添加し、室温下3日間攪拌した。反応終了後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(50 ml)を加えて中和分液を行った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。無水硫酸マグネシウムを濾過後濃縮して、粗製の表題化合物(12.44 g)を得た。粗製の表題化合物を減圧蒸留(15 mmHg, 83℃)して、純粋な表題化合物(7.7 g, 収率57.5%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm) 3.43(s, 3H), 3.69-3.77(m, 4H), 3.99(m, 1H), 4.76(s, 2H)

【0041】

実施例2：2-(クロロメチル)-3, 5-ジオキサヘキサー1-エンの合成

2-クロロ-1-(クロロメチル)エチルメトキシメチルエーテル(15.0 g, 86.7 mmol)に水酸化カリウム(7.3 g, 130.0 mmol)および硫酸水素テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(1.5 g, 4.3 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。その後、80~90℃に加熱し、減圧留去(20~30 mmHg, 50~55℃)した。得られた留出分(10.5 g)をジエチルエーテル(50 ml)に溶解し無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、無水硫酸マグネシウムを濾過、濃縮して表題化合物(9.3 g, 収率78.4%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm) 3.45(s, 3H), 3.99(s, 2H), 4.41(s, 2H), 5.02(s, 2H)

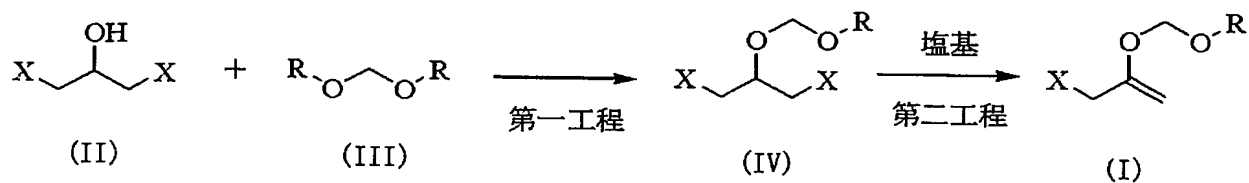
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アセトニル化試薬として有用な化合物 (I) を安全かつ簡便に製造できる方法を提供すること。

【解決手段】 化合物 (II) と化合物 (III) を反応させて、化合物 (IV) を得て、得られる化合物 (IV) を塩基存在下反応させて、化合物 (I) を得る。

【化1】



(式中、Rは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいベンジル基を示し、Xはハロゲン原子を示す。)

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 7 9 0 6 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 9 2 1 2 0 5 1 9]

1. 変更年月日	1 9 9 2 年 6 月 4 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪市西淀川区歌島三丁目 1 番 2 1 号
氏 名	住化ファインケム株式会社